

rbm****

Revista Brasileira de Medicina

VOLUME 69 - nº 8/9 - AGOSTO/SETEMBRO DE 2012

ISSN 0034-7264



COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR

Conjuntivites

Ana Luisa Höfling-Lima e Rafael Allan Oechsler



GRUPO EDITORIAL MOREIRA JR

Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de duas formulações de risedronato de sódio em voluntários sadios de ambos os sexos

Study of relative bioavailability/bioequivalence of two formulations of risendronate sodium in healthy volunteers of both sexes

Unitermos: equivalência terapêutica, risedronato de sódio, biodisponibilidade, farmacocinética, cromatografia, bioequivalência.

Uniterms: therapeutic equivalency, risedronate sodium, bioavailability, pharmacokinetics, chromatography, bioequivalence.

RESUMO

O estudo foi realizado para comparar a biodisponibilidade de duas formulações de risedronato de sódio 35 mg comprimido revestido (risedronato de sódio do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, formulação teste, e Actonel® da Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., formulação referência, Brasil) em 80 voluntários de ambos os sexos. O estudo foi aberto, aleatorizado, 2-sequências, 2-períodos, cruzado, dose única com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. As amostras de sangue foram obtidas ao longo de um intervalo de 96 horas. As concentrações de risedronato de sódio foram determinadas através de espectrometria de massa (UPLC-MS-MS), utilizando ácido risedrônico-D4 (risedronato deuterado) como padrão interno. A partir dos dados obtidos se calcularam os seguintes parâmetros farmacocinéticos: ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} . A média geométrica de Risedronato de Sódio/Actonel® 35 mg foi de 101,90 % para ASC_{0-t} , 97,95 % para $ASC_{0-\infty}$ e 100,70 % para C_{max} . Os intervalos de confiança de 90% foram de 86,43%-120,14%, 83,04%-115,54% e 85,50%-118,61%, respectivamente. Uma vez que os intervalos de confiança de 90% para C_{max} e ASC_{0-t} estiveram dentro da faixa de 80%-125% proposta pelo FDA e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil), conclui-se que o comprimido de risedronato de sódio de 35 mg foi bioequivalente ao comprimido de Actonel® de 35 mg e, dessa forma, o produto teste pode ser considerado intercambiável na prática médica.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e consequentemente aumento da população com risco de desenvolver doenças relacionadas ao envelhecimento, fez com que a prevalência da osteoporose se tornasse um grande problema de saúde pública no mundo. A osteoporose leva a alterações esqueléticas que engloba muitas patologias, nas quais a microarquitetura do tecido ósseo está deteriorada, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. O comprometimento da resistência óssea predispõe um aumento da ocorrência de fraturas, principalmente em determinados locais, como quadril, vértebras e antebraço. As fraturas podem ocorrer sem mani-

festações clínicas, com sequelas dolorosas e outras podendo levar o paciente a óbito ou à incapacidade física permanente. Para prevenção de fraturas e de sua incapacidade resultante torna-se necessário o desenvolvimento e a prática de medidas terapêuticas adequadas (Souza et al., 2010; Chesnut et al., 1984; Marshall et al., 1996; Szejnfeld et al., 2004; Nordin et al., 1997; Whedon et al., 1987; Brewer et al., 1983).

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, potentes inibidores da função osteoabsortiva do osteoclasto. Eles fazem parte de uma classe terapêutica denominada drogas antirreabsortivas e atuam na remissão da osteoporose densitométrica e na diminuição da prevalência de fraturas. Derivados de bifos-

Eduardo Abib Júnior

Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
CEP 13083-970 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3521-7098.
Scentryphar Pesquisa Clínica - CEP 13020-420
Campinas - SP - Brasil - Tel.: (19) 3232-6350.

Luciana Fernandes Duarte

Renata Pereira

Scentryphar Pesquisa Clínica
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil.

Douglas Costa Moraes

Leila Gonçalves Lima

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
CEP 07034-0904 - Guarulhos - SP - Brasil
Tel.: (11) 2808-6415.

Daniele Savio

Sérgio Pengo

R&D Labs s.r.l., 21047 - Saronno - VA - Itália
Tel.: (39) 02 9670-0802.

Endereço para correspondência:

Eduardo Abib Júnior
Scentryphar Pesquisa Clínica
Av. Barão de Itapura, 885
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3232-6350 - Fax: (19) 3231-6715
E-mail: eabib@scentryphar.com

© Copyright Moreira Jr. Editora.
Todos os direitos reservados.

fonatos são os medicamentos de escolha para tratamento da osteoporose. Estes medicamentos possuem eficácia comprovada em inúmeros trabalhos científicos, que atestam a capacidade de aumento da densidade mineral óssea e diminuição no número de fraturas (Cimaz et al., 2003; Licata et al., 1997; Fleisch et al., 1997; Weinstein et al., 2009; Brookler et al., 2008; Heikkinen et al., 1997).

O risedronato sódico é um bifosfona-

to que inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os estudos pré-clínicos com risedronato sódico demonstraram potente atividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose-dependente. Sua maior qualidade é a comprovada rapidez de ação e a eficácia antifratura multissítio com destaque para as fraturas de quadril, demonstrada em estudos clínicos específicos. A biodisponibilidade oral absoluta média do risedronato sódico é cerca de 0,63%. Possui eliminação principalmente na urina, sendo o fármaco não absorvido excretado pelas fezes (Warner et al., 2011; McClung et al., 2001; Szejnfeld et al., 2004).

O objetivo deste estudo foi comparar em voluntários saudáveis de ambos os sexos os perfis farmacocinéticos e avaliar a bioequivalência de uma formulação teste de risedronato de sódio de 35 mg comprimido revestido, fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil (formulação teste), quando comparado a uma formulação comercial de 35 mg de risedronato de sódio (Actonel®) produzida por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., Brasil (formulação referência).

MÉTODOS

Protocolo do estudo

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado foi obtido de todos os participantes antes do início do estudo. A etapa clínica do estudo foi realizada em Scentryphar Pesquisa Clínica (na cidade de Campinas, São Paulo, Brasil) e a etapa bioanalítica na R&D Labs (Saronno, VA, Itália).

Voluntários

Foram incluídos neste estudo 80 voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18 e 50 anos (DPM ± média: 8,70 ± 31,55 anos), com alturas entre 150,00 cm e 187,00 cm (DPM ± média: 0,09 ± 168 cm), que pesavam entre 49,50 kg e 92,00 kg (DPM ± média: 9,50

± 69,47 kg) e dentro de 15% do peso corporal adequado. Os indivíduos foram considerados elegíveis para participarem deste estudo se estivessem em conformidade com todos os critérios de inclusão e exclusão descritos no protocolo.

Após explicar a natureza e a finalidade do estudo, todos os voluntários forneceram seus consentimentos informados por escrito para participarem. O protocolo de estudo foi aprovado pela Universidade de Campinas/Unicamp, de acordo com os princípios éticos descritos na Declaração de Helsinki e em conformidade com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) (CPMP/ICH/135/95).

De acordo com o protocolo de estudo, todos os voluntários eram saudáveis. Seu bem-estar foi avaliado através de exame clínico, ECG e pelos seguintes testes laboratoriais: glicose sanguínea, ureia, creatinina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubina total, albumina e proteínas totais, triglicérides, colesterol total, hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas e urina rotina. Todos os indivíduos foram negativos para HIV, HBV (exceto para pesquisa sorológica) e HCV. Foi realizado teste de gravidez para todas as mulheres participantes do estudo β -HCG no sangue).

Medicamentos

A formulação teste utilizada foi o risedronato de sódio 35 mg comprimido revestido (número de lote 0903969) e a formulação de referência foi o Actonel® 35 mg comprimido revestido (número de lote 428192).

Desenho de estudo

O estudo foi realizado objetivando a comparação da biodisponibilidade de duas formulações de risedronato de sódio 35 mg comprimido revestido (risedronato de sódio do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, formulação teste, e Actonel® da Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, formulação referência) em condições de jejum.

O estudo foi aberto, aleatorizado, 2-sequências, 2-períodos, cruzado, dose

única com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. Durante cada período os voluntários foram hospitalizados às 17:30 horas e receberam nesse momento uma refeição noturna normal, após um período de jejum (de pelo menos 10 horas), receberam uma dose única de 35 mg de risedronato de sódio sob a forma de comprimido de uma das duas formulações; 200 mL de água não gasosa foram dados imediatamente após a administração do medicamento. Todos os voluntários foram mantidos em jejum por quatro horas após a administração do medicamento e, após este período, consumiram um almoço padronizado. Uma refeição noturna foi fornecida 10 horas após a administração. Com o objetivo de se manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) seguiu um mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos durante o 1º período de confinamento apresentavam a mesma quantidade e foram programados do mesmo modo para o 2º período de confinamento. O consumo de líquidos foi autorizado *ad libitum* após duas horas da administração do medicamento, porém se evitou o consumo de bebidas contendo xantina, incluindo chá, café e bebidas à base de cola. A pressão arterial sistólica e diastólica, a frequência cardíaca e a temperatura foram registradas antes e em horários específicos (relatados no protocolo de estudo) após a administração do medicamento.

As amostras de sangue (9 mL) foram coletadas de uma veia adequada da fossa antecubital antes (pré-dose) e em 00,10; 00,20; 00,30; 00,40; 00,50; 1,00; 01,15; 01,30; 01,45; 02,00; 02,30; 03,00; 04,00; 06,00; 08,00; 10,00; 12,00; 24,00; 48,00; 72,00; 96,00 horas após a administração de cada comprimido de risedronato de sódio de 35 mg.

Análise do medicamento

Após a coleta, por aproximadamente 30 minutos, as amostras de sangue ficaram em repouso. Logo após, as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos a 4 °C. Imediatamente após a

centrifugação, um mínimo de 3,5 mL de soro foram dispensados em tubos criogênicos. Os tubos das amostras foram congelados a -20°C e foram mantidos nesta temperatura até o momento da análise.

Para evitar variações interensaio, todas as amostras de um mesmo voluntário foram analisadas na mesma corrida analítica.

As concentrações plasmáticas de risedronato de sódio foram determinadas por espectrometria de massa, utilizando ácido risedrônico-D4 (risedronato deuterado) como padrão interno (PI). Os analitos foram extraídos do soro utilizando extração de fase sólida e aplicação de derivatização em coluna. O método validado mostrou um limite inferior de quantificação de 0,2 ng/mL e uma linearidade $> 0,98$.

A coluna analítica utilizada foi a Hilic BEH, $100 \times 2,1$ mm, $1,7\mu\text{m}$ (Waters). As fases móveis utilizadas foram: Fase A: acetonitrila - água (95:5 v/v), contendo 0,1% de ácido fórmico + 1% de amônia 2M, Fase B: acetonitrila - água (50:50 v/v), contendo 0,1% de ácido fórmico e 0,1% de amônia 2M.

Análise farmacocinética e análise estatística

A constante de eliminação (K_e) foi estimada através de regressão linear dos pontos descrevendo a fase de eliminação em um gráfico log-linear utilizando o software SAS® Institute (Versão 9.2). A meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foi obtida a partir desta constante ($T_{1/2} = \ln(2)/K_e$). A concentração plasmática máxima observada (C_{max}) e o tempo necessário para alcançar esta concentração (T_{max}) foram obtidos diretamente a partir das curvas. As áreas sob a curva de concentração plasmática de risedronato de sódio versus tempo de 0 a 96 horas ($\text{ASC}_{0-96\text{h}}$) foram calculadas aplicando-se a regra dos trapézios. A extrapolação destas áreas para infinito ($\text{ASC}_{0-\infty}$) foi realizada através da adição do valor de C_{96}/K_e ao $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ calculado (onde C_{96} = concentração plasmática calculada a partir de uma equação de regressão log-linear obtida para a estimativa de K_e de 96 horas após a dose).

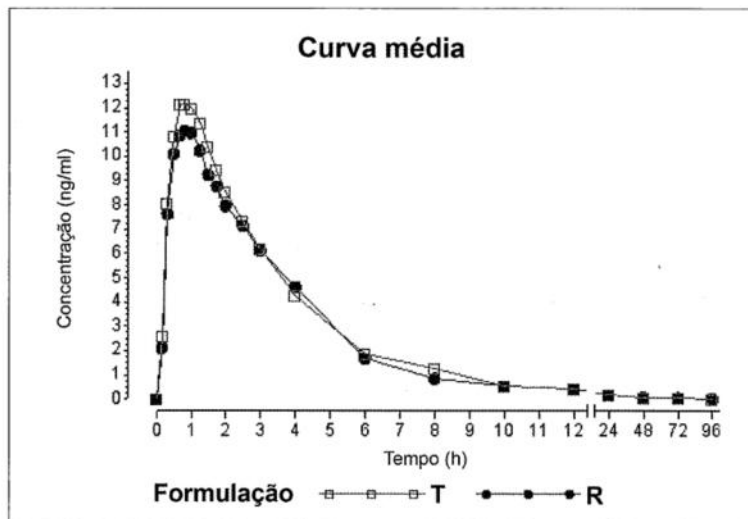


Figura 1 - Curva média da concentração plasmática versus tempo do risedronato de sódio 96 horas após a administração oral da formulação teste e referência.

A bioequivalência entre ambas as formulações foi avaliada através dos cálculos individuais das razões de C_{max} , $\text{ASC}_{0-96\text{h}}$, $\text{ASC}_{0-\infty}$ e $C_{\text{max}}/\text{ASC}_{0-96\text{h}}$ (teste/referência) juntamente com suas médias e intervalos de confiança (IC) de 90% após a transformação logarítmica dos dados. A inclusão do IC de 90% para a razão no intervalo de 80% a 125% foi analisada através de métodos paramétricos (SAS® Institute Versão 9.2) e não paramétricos (ANOVA).

RESULTADOS

Análise de tolerabilidade

O risedronato de sódio foi bem tolerado na dose administrada. Todos os parâmetros bioquímicos não demonstraram nenhuma alteração clinicamente relevante. Nenhum evento adverso sério foi reportado ou observado.

Análise farmacocinética e estatística

A média (\pm DP) dos perfis das concentrações versus tempo das duas formulações, apresentado na Figura 1, foram semelhantes e sobrepostas.

As medidas centrais e de dispersão para todos os parâmetros farmacocinéticos de ambas as formulações são mos-

tradas nas Tabelas 1 e 2. A partir disso, obteve-se o valor médio de C_{max} de 13,83 ($\pm 10,46$) ng/mL para o produto referência e 14,35 ($\pm 11,24$) ng/mL para o produto teste. Para T_{max} (h) se observou que os valores médios eram semelhantes tanto para o produto referência quanto para o teste (0,83h). Os valores médios de ASC_{0-96} encontrados foram de 49,65 ($\pm 42,68$) ng.h/mL para o produto referência e 51,49 ($\pm 43,21$) ng.h/mL para o produto teste. Obteve-se uma $\text{ASC}_{0-\infty}$ média de 60,67 ($\pm 53,03$) ng.h/mL e 59,40 ($\pm 50,19$) ng.h/mL para o produto referência e para o produto teste, respectivamente.

A Tabela 3 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança para a análise da bioequivalência.

DISCUSSÃO

A prevalência da osteoporose tornou um grande problema de saúde pública no mundo. A consequência clínica da osteoporose é a fratura através do comprometimento da resistência óssea, principalmente em quadril, vértebras e antebraço. As fraturas podem ocorrer sem manifestações clínicas, com sequelas dolorosas e outras podendo levar o paciente a óbito ou à incapacidade física permanen-

Tabela 1 - Média dos parâmetros farmacocinéticos do risedronato de sódio na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste		Referência	
	Média (mediana)	Desvio padrão (amplitude)	Média (mediana)	Desvio padrão (amplitude)
ASC ₀₋₄ (ng.h/mL)	51,49	43,21	49,65	42,68
ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	59,40	50,19	60,67	53,03
C _{max} (ng /mL)	14,35	11,24	13,83	10,46
T _{max} (mediana/amp) (h)	0,83	2,67	0,83	3,67
Kel (1/h)	0,16	0,13	0,15	0,15
T _{1/2} (mediana/amp) (h)	4,77	170,75	14,76	283,10

Tabela 2 - Média geométrica dos parâmetros farmacocinéticos do risedronato de sódio na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste Média geométrica	Referência Média geométrica
ASC ₀₋₄ (ng.h/mL)	38,71	37,98
ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	43,83	44,74
C _{max} (ng /mL)	10,89	10,82

Tabela 3 - Razão entre as médias geométricas e intervalos de confiança (90%) das formulações teste e referência

Parâmetro	Razão T/R (%)	Limite inferior (%)	Limite superior (%)
ASC ₀₋₄	101,90	86,43	120,14
ASC _{0-inf}	97,95	83,04	115,54
C _{max}	100,70	85,50	118,61
T _{max} (dif) (h)	0,00	-0,16	0,21

te, interferindo na vida familiar e social do paciente. Para prevenção de fraturas e de sua incapacidade resultante torna-se necessário o desenvolvimento e a prática de medidas terapêuticas adequadas (Souza et al., 2010; Chesnut et al., 1984; Marshall et al., 1996; Szejnfeld et al., 2004; Nordin et al., 1997; Whedon et al., 1987; Brewer et al., 1983).

Estamos entrando numa nova era da terapêutica de doenças osteometabólicas, como a osteoporose, passando a ter maior segurança não apenas no diagnóstico, mas também no tratamento adequada da doença através da terapêutica com potentes inibidores da reabsorção óssea. O risedronato de sódio é um bifosfonato piridinil, que liga a hidroxiapatita ao osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. O risedronato revela ser eficaz na redução de fraturas de pacien-

tes osteoporóticos com destaque para as fraturas de quadril, demonstrada em estudos clínicos. Estudos pré-clínicos demonstraram potente atividade antiosteoclástica e antireabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética (Souza et al., 2010; Chesnut et al., 1984; Marshall et al., 1996; Szejnfeld et al., 2004; Nordin et al., 1997; Whedon et al., 1987; Brewer et al., 1983; McClung et al., 2001; Russell et al., 1999).

Um método simples foi desenvolvido para realizar a determinação quantitativa do risedronato de sódio. O método desenvolvido foi validado obedecendo a exatidão, linearidade, precisão e robustez requeridas em métodos bioanalíticos. O tempo de corrida foi o suficiente para a análise de rotina e utilização comercial em estudos farmacocinéticos. Não se encontrou nenhuma interferência de compo-

nentes endógenos do soro ou de outras fontes. O método desenvolvido para soro humano se comprovou útil para a investigação das características farmacocinéticas no estudo do risedronato de sódio.

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica se refere à extensão e velocidade de absorção do princípio ativo. Duas formas farmacêuticas são consideradas bioequivalentes quando não há diferenças significativas em relação à sua biodisponibilidade. Neste estudo, duas formulações de risedronato de sódio foram avaliadas. A razão média dos parâmetros de C_{max} e ASC₀₋₄ e dos intervalos de confiança de 90% dos medicamentos foi calculada para determinar-se a bioequivalência. As ASC₀₋₄ médias para as formulações teste e referência foram 38,71 ng.h/mL e 37,98 ng.h/mL, para ASC_{0-inf} foram 43,83 ng.h/mL e 44,74 ng.h/mL e para C_{max} foram 10,89 ng/mL e 10,82 ng/mL, respectivamente. As razões foram de 101,90 % para ASC₀₋₄, 97,95% para ASC_{0-inf} e 100,70 % para C_{max}. Os intervalos de confiança de 90% foram 86,43%-120,14% para ASC₀₋₄, 83,04%-115,54% para ASC_{0-inf} e 85,50%-118,61% para C_{max}.

A ASC₀₋₄ e ASC_{0-inf} são ambas reconhecidas como medidas não contaminadas pela extensão da absorção. Este estudo demonstrou que o IC de 90% de ASC₀₋₄ e ASC_{0-inf} (após transformação logarítmica dos valores individuais) foram incluídos dentro da faixa de bioequivalência (80%-125%), dessa forma, as duas formulações de risedronato de sódio são equivalentes para a extensão da absorção. A comparação estatística de C_{max}, ASC₀₋₄ e ASC_{0-inf} indica claramente que não existe uma diferença significativa entre as duas formulações de comprimido revestido de risedronato de sódio de 35 mg. Os intervalos de confiança de 90% para a relação média (T/R) de C_{max} e AUC₀₋₄ estão completamente dentro da faixa de aceitação do FDA (EUA) e ANVISA. Com base nos resultados farmacocinéticos e estatísticos deste estudo, podemos concluir que o risedronato de sódio comprimido de 35 mg (Achê Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil) é bioequivalente ao Actonel® comprimi-

do de 35 mg (Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., Brasil), tanto em relação à velocidade quanto à extensão da absorção e que, portanto, o produto testado pode ser considerado intercambiável na prática médica.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho de pesquisa é cientificamente apoiado por Scentryphar Pesquisa Clínica, Brasil.

SUMMARY

The study was conducted to compare the bioavailability of two formulations of Risedronate Sodium 35 mg tablet (risedronate sodium of Aché S/A test formulation and Actonel® from Sanofi-Aventis Pharmaceuticals Inc. reference formulation, Brazil) in 80 volunteers both sexes. This was an open, randomized, two-sequence, two-period, crossover single dose two treatments, in which a group of volunteers received the test formulation and the other reference formulation. Blood samples were obtained throughout a 96 hours interval. The risedronate sodium

concentrations were determined by mass spectrometry (UPLC-MS-MS) using risedronic acid-D4 (deuterated risedronate) as internal standard. From the data obtained, calculate the following pharmacokinetic parameters: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . The geometric mean of risedronate sodium / Actonel® 35 mg were 101.90% for AUC_{0-t} , 97.95% for $AUC_{0-\infty}$ and 100.70% for C_{max} . The 90% confidence intervals were 86.43%-120.14%, 83.04%-115.54% and 85.50%-118.61%, respectively. Since the confidence intervals 90% for C_{max} and AUC_{0-t} was within the range 80%-125% proposed by the FDA and ANVISA (National Agency of Sanitary Surveillance in Brazil), it is concluded that the tablet of sodium risedronate 35 mg was bioequivalent to Actonel® tablet of 35 mg and thus the test product may be considered interchangeable in medical practice.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Souza PM. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Ortop* 2010; 45:220-229.
- Chesnut CH. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Compr Ther* 1984; 10:14-17.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
- Szejnfeld VL. Osteoporose. *Rev Bras Med* 2004; 61: 417-428.
- Nordin BC, Chatterton BE, Need A, Horowitz M. The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1997; 6:395-414.
- Whedon GD. Osteoporosis. *N Engl J Med* 1987; 6:397-398.
- Brewer V, Meyer BM, Keele MS et al. Role of exercise in prevention of involutional bone loss. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15:445-449.
- Cimaz R. Bisphosphonates in pediatric rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology On line Journal* 2003; 1:134-139.
- Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997; 313:17-22.
- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997; 29:55-62.
- Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009; 360: 53-62.
- Brookler K. Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Tinnitus J* 2008; 14: 92-96.
- Heikkinen JE, Selander KS, Laitinen K, Arnala I, Vaananen HK. Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12:103-110.
- Warner C. Risedronato de Sódio Comprimidos: Informações de Prescrição. Rockaway, NJ; 2011.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
- Russell RG, Rogers MJ Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106.